

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-БРОМ- И 2,4-ДИБРОМФЕНОКСИУКСУСНЫХ КИСЛОТ

А. А. АРОЯН, Л. А. ВОСКАНЯН и В. В. ДАРБИНЯН

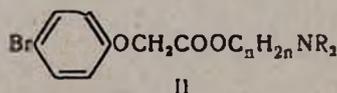
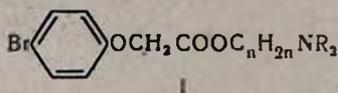
С целью испытания биологических свойств взаимодействием хлорангидридов 4-бром- и 2,4-дибромфеноксиуксусных кислот с различными аминоспиртами синтезировано 16 аминоэфиров этих кислот. Установлено, что диметил- и диэтиламиноэтиловые эфиры 4-бромфеноксиуксусной кислоты с 45—50% -ным выходом можно синтезировать непосредственным взаимодействием кислоты с соответствующими аминоспиртами в среде толуола.

Синтезированы также гидразид 4-бромфеноксиуксусной кислоты, тиосемикарбазиды и хлоргидраты (4-метилтиазолил-2)гидразидов 2-бром- и 2,4-дибромфеноксиуксусных кислот.

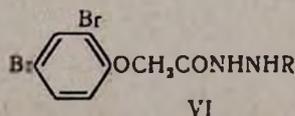
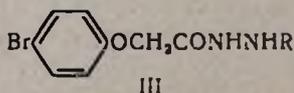
В числе синтетических продуктов, применяемых в сельском хозяйстве в качестве стимуляторов роста, гербицидов и инсектицидов, особое место занимают галондозамещенные феноксиуксусные кислоты и их производные.

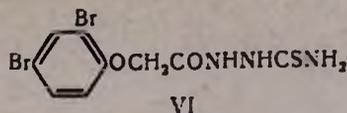
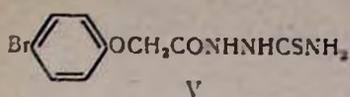
В результате многочисленных исследований в настоящее время установлены не только их гербицидные и стимулирующие свойства, но и некоторые закономерности связи структуры и активности этих соединений, а также определены перспективные направления синтеза аналогичных продуктов [1]. Однако, физиологическое действие различных производных этих кислот на организм животных и человека до настоящего времени не было предметом широких исследований. В частности, 2-бром- и 2,4-дибромфеноксиуксусные кислоты, стимулирующие и гербицидные свойства которых установлены работами ряда исследователей [2], по существу не были применены в синтезах веществ, представляющих интерес для испытания их биологической активности.

В данной работе приводится синтез некоторых аминоэфиров, гидразидов, тиосемикарбазидов и замещенных гидразидов 2-бром- и 2,4-дибромфеноксиуксусных кислот с общими формулами:

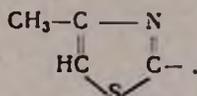


R = CH₃, C₂H₅





R=H.



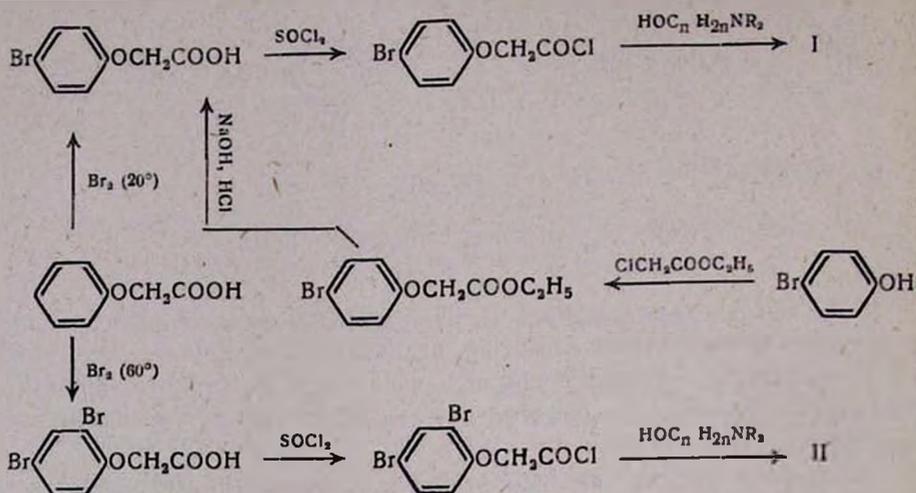
При синтезе аминоэфиров (I, II) в качестве аминокислотного компонента были применены диметил- и диэтиламиноэтанола, γ -диметил- и γ -диэтиламино- α -метилпропанола, γ -диметил- и γ -диэтил- α,β -диметиламинопропанола, γ -диметил- и γ -диэтил- β,β -диметиламинопропанола.

Интерес, представляемый этими соединениями, заключается в том, что некоторые аналогичные аминоэфиры обладают значительными анестетическими свойствами, а их четвертичные соли являются эффективными ганглиоблокирующими веществами. Соединения III, IV, V, VI представляют интерес для испытания их бактерицидных свойств.

Исходную 4-бромфеноксиуксусную кислоту мы синтезировали бромированием феноксиуксусной кислоты. Так как при этом мог образоваться также 2-замещенный изомер, 4-бромфеноксиуксусную кислоту синтезировали также омылением этилового эфира 4-бромфеноксиуксусной кислоты, полученного из 4-бромфенола и этилового эфира хлоруксусной кислоты в присутствии этилата натрия. Сравнение точек плавления и инфракрасных спектров полученных кислот показало, что, действительно, при первой схеме синтеза образуется небольшое количество орто изомера, от которого полностью освободиться перекристаллизацией трудно. Однако, во время практических работ этим можно пренебречь.

2,4-Дибромфеноксиуксусная кислота получена бромированием феноксиуксусной кислоты.

Мы попытались синтезировать аминоэфиры (I) и (II) нагреванием бромзамещенных феноксиуксусных кислот и аминокислот с азеотропной отгонкой выделившейся при реакции воды с толуолом. Однако выяснилось, что при этом удовлетворительные результаты получаются только при взаимодействии 4-бромфеноксиуксусной кислоты с диметил- и диэтиламиноэтанолами. При применении других аминокислот, в частности тех, которые содержат вторичные гидроксильные группы, не удалось выделить чистых продуктов. Поэтому, указанные аминоэфиры синтезировались взаимодействием аминокислот с хлорангидридами бромзамещенных феноксиуксусных кислот, полученных в свою очередь с 80—85%—ным выходом действием хлористого тионила на соответствующие кислоты.

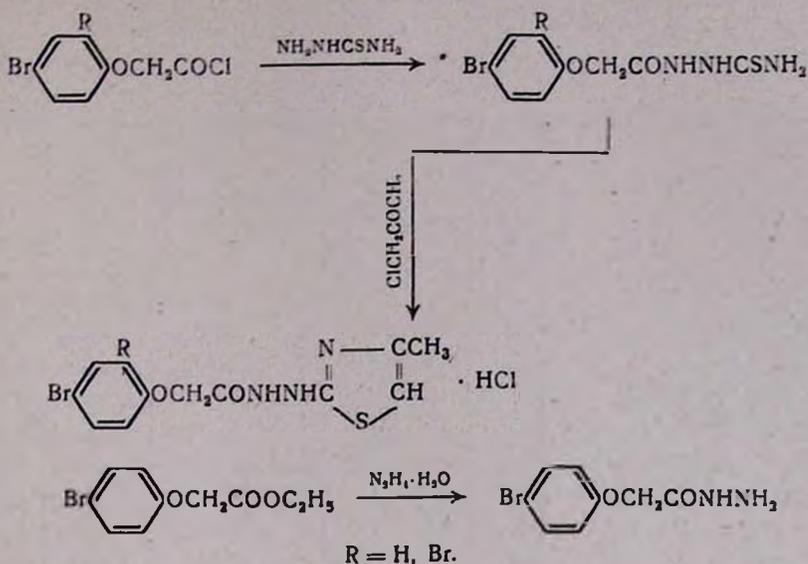


Полученные аминоэфиры — густые, хорошо растворимые в органических растворителях жидкости, при длительном стоянии окрашивающиеся в светложелтый цвет. Хлоргидраты их получены в среде абсолютного эфира. Большинство хлорангидридов — белые кристаллические вещества с четкой температурой плавления, хорошо растворимые в воде, некоторые гигроскопичны. Йодметилаты и йодэтилаты получены кипячением аминоэфиров с соответствующими алкилйодидами в среде абсолютного эфира или ацетона. Некоторые из четвертичных солей представляют собой густые масла.

После того, как нами была начата эта работа, в литературе появился реферат статьи Рембизеа [3]. Автор, с целью исследования анестетических и гипотензивных свойств, синтезировал ряд аминоэфиров галоидозамещенных феноксиуксусных кислот, в том числе два аминоэфира, синтезированных и нами. При этом, он не выделил эти аминоэфиры в чистом виде, а охарактеризовал их в виде хлоргидратов, т. пл. которых значительно отличаются от наших данных.

Гидразид 4-бромфеноксиуксусной кислоты с 55—57%-ным выходом синтезировали нагреванием эфира 4-бромфеноксиуксусной кислоты с гидратом гидразина. Замещенные гидразиды предполагалось синтезировать через хлоргидрат гидразида действием роданистого аммония с дальнейшей циклизацией полученного тиосемикарбазида с монохлорацетоном; однако этого не удалось осуществить ввиду того, что при попытке получения хлоргидрата гидразида 4-бромфеноксиуксусной кислоты в среде кипящего этанола он подвергался гидролизу с образованием 4-бромфенола. Поэтому тиосемикарбазида бромзамещенных феноксиуксусных кислот синтезировались взаимодействием хлорангидридов кислот с тиосемикарбазидом в среде пиридина при $-3, -2^\circ$.

Циклизацией тиосемикарбазидов с хлорацетоном получены замещенные гидразиды.



Хлоргидраты (4-метилтиазолил-2)гидразидов 4-бром- и 2,4-дибромфеноксиуксусных кислот — устойчивые кристаллические вещества. При попытке выделить свободные гидразиды действием соды на их 75%-ные спиртовые растворы с дальнейшим удалением растворителя на водяной бане происходит осмоление продукта.

Экспериментальная часть

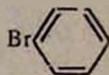
Этиловый эфир 4-бромфеноксиуксусной кислоты. Получен из 21,6 г (0,125 моля) 4-бромфенола, 2,9 г (0,125 г-ат.) натрия и 18,4 г (0,15 моля) этилового эфира хлоруксусной кислоты. Выход 22,0 г (67,2%). Т. кип. 142—144°/4 мм, т. пл. 59°. По литературным данным т. пл. 59° (4).

4-Бромфеноксиуксусная кислота. Получена омылением 31,1 г (0,12 моля) этилового эфира 4-бромфеноксиуксусной кислоты раствором 13,5 г (0,24 моля) едкого кали в 70 мл воды. Продукт реакции после перекристаллизации из воды или спирта плавится при 149—150°. Выход 23,5 г (85%). По литературным данным т. пл. 154° [5].

4-Бромфеноксиуксусная кислота получена также согласно прописи Гаскелберга [5].

2,4-Дибромфеноксиуксусная кислота. Получена согласно прописи Гаскелберга [5].

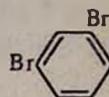
Диметиламиноэтиловый эфир 4-бромфеноксиуксусной кислоты. В колбу, снабженную обратным холодильником и водоотделителем, помещают 23,1 г (0,1 моля) 4-бромфеноксиуксусной кислоты, 22,2 г (0,25 моля) диметиламиноэтанола, 40 мл абсолютного толуола и смесь кипятят до прекращения выделения воды (12—15 часов). Затем обрабатывают насыщенным раствором поташа, отделяют толуольный



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}
$(CH_3)_2NCH_2CH_2^*$	93,2	189—191/14	$C_{12}H_{16}BrNO_3$	1,3521	1,5378
$(C_2H_5)_2NCH_2CH_2^*$	91,7	204—206/14	$C_{14}H_{20}BrNO_3$	1,2901	1,5289
$(CH_3)_2NCH_2CH_2CHCH_3$	85,0	185—187/10	$C_{14}H_{20}BrNO_3$	1,2553	1,5220
$(C_2H_5)_2NCH_2CH_2CHCH_3$	81,6	204—206/10	$C_{16}H_{24}BrNO_3$	1,2314	1,5170
$(CH_3)_2NCH_2CH(CH_3)CHCH_3$	84,3	169—171/2	$C_{15}H_{22}BrNO_3$	1,2447	1,5190
$(C_2H_5)_2NCH_2CH(CH_3)CHCH_3$	78,2	179—181/2	$C_{17}H_{26}BrNO_3$	1,2153	1,5258
$(CH_3)_2NCH_2C(CH_3)_2CH_2$	77,3	176—177/2	$C_{15}H_{22}BrNO_3$	1,2455	1,5197
$C_2H_5)_2NCH_2C(CH_3)_2CH_2$	75,7	178—179/1	$C_{17}H_{26}BrNO_3$	1,2263	1,5170

* По литературным данным [3] хлоргидрат плавится при 114°.

** По литературным данным [3] хлоргидрат плавится при 139°.



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}
$(CH_3)_2NCH_2CH_3$	90,0	174—175/1	$C_{12}H_{15}Br_2NO_3$	1,6142	1,5651
$(C_2H_5)_2NCH_2CH_3$	87,5	195—198/2	$C_{14}H_{19}Br_2NO_3$	1,5072	1,5510
$(CH_3)_2NCH_2CH_2CHCH_3$	81,8	196—198/3	$C_{14}H_{19}Br_2NO_3$	1,5069	1,5502
$(C_2H_5)_2NCH_2CH_2CHCH_3$	81,0	197—199/2	$C_{16}H_{23}Br_2NO_3$	1,4522	1,5496
$(CH_3)_2NCH_2CH(CH_3)CHCH_3$	83,6	191—192/2	$C_{15}H_{21}Br_2NO_3$	1,4729	1,5478
$(C_2H_5)_2NCH_2CH(CH_3)CHCH_3$	79,4	226—227/7	$C_{17}H_{25}Br_2NO_3$	1,4205	1,5410
$(CH_3)_2NCH_2C(CH_3)_2CH_2$	77,0	196—199/2	$C_{15}H_{21}Br_2NO_3$	1,4638	1,5428
$(C_2H_5)_2NCH_2C(CH_3)_2CH_2$	74,0	198—200/1	$C_{17}H_{25}Br_2NO_3$	1,4207	1,5416

слой, к водному слою приливают 4—5 мл 20%-ного раствора едкого кали и несколько раз экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт присоединяют к толуольному слою, высушивают над прокаленным сульфатом натрия и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 13,5 г (44,6%), т. кип. 189—191°/14 мм; d_4^{20} 1,3605; n_D^{20} 1,5389.

Таблица 1

OCH₂COOR

MR _D		А н а л и з в %						Т. пл. солей в °С		
найде- но	вычислено	С		Н		N		хлор- гидратов	йодме- тилатов	йод- этилатов
		найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено			
69,80	69,02	47,91	47,68	5,40	5,32	4,55	4,63	125—126	165—166	146—147
79,08	78,25	50,84	50,93	5,89	6,11	4,35	4,24	140—141	142—143	144—145
79,22	78,25	51,20	50,93	5,90	6,11	4,19	4,24	178—179	145—146	133—134
87,49	87,49	53,42	53,64	6,85	6,75	3,63	3,91	—	103—104	169—170
84,00	82,87	52,45	52,33	6,80	6,44	4,37	4,06	128—129	158—159	—
93,02	92,11	55,16	54,83	7,34	7,03	3,47	3,76	—	140—141	—
82,98	82,87	52,21	52,33	6,81	6,44	3,68	4,06	—	139—140	—
92,63	92,11	54,50	54,83	7,10	7,03	3,51	3,76	148—150	130—131	—

Таблица 2

OCH₂COOR

MR _D		А н а л и з в %						Т. пл. солей в °С		
найде- но	вычислено	С		Н		N		хлор- гидратов	йодме- тилатов	йод- этилатов
		найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено			
76,91	76,78	37,49	37,78	4,07	3,96	4,03	3,67	146—148	143—144	128—130
86,61	86,02	41,29	41,11	4,90	4,69	3,39	3,42	118—119	129—130	152—153
86,52	86,02	41,58	41,11	4,61	4,69	3,40	3,42	176—178	145—147	136—137
95,85	95,26	43,60	43,96	5,53	5,36	3,23	3,20	172—174	125—126	115—116
91,22	90,64	43,00	42,34	5,19	5,00	2,98	3,30	—	—	125—127
99,82	99,87	45,22	45,25	5,40	5,58	3,33	3,10	—	—	—
91,02	90,64	42,43	42,34	5,03	5,00	3,44	3,30	130—134	110—111	—
99,89	99,87	45,36	45,25	5,37	5,58	3,28	3,10	128—129	—	—

Диэтиламиноэтиловый эфир 4-бромфеноксиуксусной кислоты. Синтезирован аналогичным образом из 23,1 г (0,1 моля) 4-бромфеноксиуксусной кислоты, 29,3 г (0,25 моля) диэтиламиноэтанола в 40 мл абсолютного толуола. Выход 16,4 г (49,3%), т. кип. 201—202°/8 мм, d_4^{20} 1,2832; n_D^{20} 1,5305.

Хлорангидрид 4-бромфеноксиуксусной кислоты. К смеси 23,1 г (0,1 моля) 4-бромфеноксиуксусной кислоты и 50 мл абсолютного

бензола приливают 14,3 г (0,12 моля) хлористого тионила, растворенного в 20 мл абсолютного бензола. Содержимое колбы в течение 6 часов нагревают на водяной бане, затем отгоняют бензол и избыток хлористого тионила в вакууме водоструйного насоса. Продукт реакции перегоняется при 122—124°/3 мм, т. пл. 42°, выход 21,0 г (84,2%). По литературным данным [6] хлорангидрид 4-бромфеноксиуксусной кислоты плавится при 42°. Найдено %: Cl 14,32; C₈H₆BrClO₂. Вычислено %: Cl 14,22.

Хлорангидрид 2,4-дибромфеноксиуксусной кислоты. Получен аналогичным образом из 31 г (0,1 моля) 2,4-дибромфеноксиуксусной кислоты, 14,3 г (0,12 моля) хлористого тионила в 70 мл абсолютного бензола. Продукт реакции перегоняется при 155—157°/3 мм, т. пл. 40°, выход 27,3 г (83,1%). Найдено %: Cl 10,89; C₈H₅Br₂ClO₂. Вычислено %: Cl 10,81.

Аминоэфир 4-бром- и 2,4-дибромфеноксиуксусных кислот. К раствору 0,1 моля хлорангидрида кислоты в 50 мл абсолютного бензола при охлаждении приливают 0,2 моля аминспирта в 30 мл абсолютного бензола и нагревают на водяной бане в течение 4—6 часов. По охлаждении, к реакционной смеси приливают насыщенный раствор карбоната калия до щелочной реакции и отделяют бензольный слой. К водному слою приливают 2—3 мл 20%-ного раствора едкого кали и несколько раз экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт и бензольный слой высушивают прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме. Выходы, некоторые физико-химические константы, данные элементарного анализа и т. пл. солей полученных аминоэфиров приведены в таблицах 1 и 2.

Гидразид 4-бромфеноксиуксусной кислоты. Смесь 9 г (0,05 моля) этилового эфира феноксиуксусной кислоты и 4,4 г (0,075 моля) 85%-ного гидрата гидразина нагревают на водяной бане в течение 3-х часов. Полученные белые кристаллы промывают эфиром и перекристаллизовывают из 150 мл этанола. Выход 7 г (57%), т. пл. 172°. Найдено %: N 11,38; C₈H₆BrN₂O₂. Вычислено %: N 11,42.

Тиосемикарбазид 4-бромфеноксиуксусной кислоты. К раствору 4 г (0,044 моля) тиосемикарбазида в 30 мл абсолютного пиридина при перемешивании и охлаждении до -3, -2° прибавляют 10 г (0,04 моля) хлорангидрида 4-бромфеноксиуксусной кислоты. При той же температуре перемешивают в течение 3-х часов, оставляют на ночь и вливают в 150 мл ледяной воды. Продукт реакции выделяется в виде масла, которое через некоторое время кристаллизуется. Перекристаллизованный из 20 мл ледяной уксусной кислоты тиосемикарбазид плавится при 201—202°, выход 8 г (65,5%). Найдено %: N 13,79; S 10,56. C₈H₁₀BrN₃O₂S. Вычислено %: N 13,81; S 10,52.

Тиосемикарбазид 2,4-дибромфеноксиуксусной кислоты. Получен аналогичным образом из 13,2 г (0,04 моля) хлорангидрида 2,4-дибромфеноксиуксусной кислоты, 4 г (0,044 моля) тиосемикарбазида в 30 мл абсолютного пиридина. Продукт реакции, перекристаллизован-

ный из 35 мл ледяной уксусной кислоты, плавится при 211—212°, выход 12 г (78%). Найдено %: N 10,96; S 8,41. $C_9H_9Br_2N_3O_2S$. Вычислено %: N 10,97; S 8,35.

Хлоргидрат (4-метилтиазолил-2)гидразида 4-бромфеноксиуксусной кислоты. К суспензии, приготовленной из 3 г (0,01 моля) тиосемикарбазида 4-бромфеноксиуксусной кислоты и 20 мл абсолютного спирта, при перемешивании приливают 2,3 г (0,025 моля) монохлорацетона. Смесь нагревают в течение 3-х часов и оставляют на ночь. Полученные кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из 20 мл этанола. Выход 2,5 г (66%), т. пл. 224—225°. Найдено %: Cl 9,42; N 10,98; S 8,62. $C_{12}H_{13}BrClN_3O_2S$. Вычислено %: Cl 9,37; N 11,09; S 8,45.

Хлоргидрат (4-метилтиазолил-2)гидризида 2,4-дибромфеноксиуксусной кислоты. Получен аналогичным образом из 3,85 г (0,01 моля) тиосемикарбазида 2,4-дибромфеноксиуксусной кислоты, 2,3 г (0,025 моля) хлорацетона и 20 мл абсолютного спирта. Выход 3,25 г (71%), т. пл. 249—250°. Найдено %: Cl 7,84; N 9,14; S 7,12. $C_{13}H_{12}Br_2ClN_3O_2S$. Вычислено %: Cl 7,75; N 9,18; S 6,99.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 18 IX 1965

4-ԲՐՈՄ-ԵՎ 2,4-ԴԻԲՐՈՄՍՖԵՆՕՔՍԻՔՍԱԵԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ, Լ. Ա. ՈՍԿԱՆՅԱՆ և Վ. Վ. ԴԱՐԻՆՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ռ ի մ

Ներկա աշխատանքում նկարագրված է 4-բրոմ- և 2,4-դիբրոմֆենօքսիքացախաթթուների 16 ամինաէսթերների մի քանի հիդրազիդների և թիոսեմիկարբազիդների սինթեզ, որոնք հետաքրքրություն են ներկայացնում նրանց թմրեցնող (անէսթետիկ) կուրարեանման, գանգլիալիտիկ և բակտերիցիդ հատկություններն ուսումնասիրելու համար:

Ամինաէսթերները (I, II) 75—⁰0% ելքերով սինթեզել ենք ամինասպիրտների և թթուների քլորանհիդրիդների փոխազդեցության միջոցով, որոնք, իրենց հերթին, ստացել ենք բենզոլի միջավայրում թթուների վրա թիոնիլի քլորիդ ազդելով: Այդ ամինաէսթերները փորձել ենք սինթեզել նաև բրոմտեղակալված ֆենօքսիքացախաթթվի և ամինասպիրտների անմիջական փոխազդեցությամբ: Սակայն այդ ձևով բավարար արդյունքներ ստացված են միայն առանձին դեպքերում:

4-Բրոմֆենօքսիքացախաթթվի էթիլէսթերի և հիդրազիդհիդրատի փոխազդեցությամբ ստացել ենք համապատասխան հիդրազիդը (III R=H): 4-Բրոմ- և 2,4-դիբրոմֆենօքսիքացախաթթուների թիոսեմիկարբազիդներն

(V, VI) ստացել ենք նրանց քլորանհիդրիդների վրա պիրիդինի միջավայրում թիոսեմիկարբազիդ ներգործելով:

Այդ թիոսեմիկարբազիդների և մոնոքլորացեստոնի փոխազդեցութամբ ստացել ենք 4-բրոմ- և 2,4-դիբրոմֆենեթսիքացախաթթուների 4-մեթիլթիազոլիլ-2-հիդրազիդները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Н. Н. Мельников, Ю. А. Баскаков, Химия гербницидов и регуляторов роста растений, Москва, 1962, стр. 301—350.
2. D. Gowing, R. Leeper, *Botan. Gaz.*, 121, 143 (1960) [C. A., 54, 22876f (1960)]; W. Enns, C. Swanson, R. Allard, F. Boud, *Botan. Gaz.*, 107, 568 (1946) [C. A., 40, 6197^b (1946)]; F. Jones, Патент США 2.390.941 (1945) [C. A., 40, 2264^b (1946)]; M. Newman, W. Fones, M. Renoll, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 718 (1947); G. Paley, R. Muir, *Plant Physiol.*, 27, 285 (1952) [C. A., 46, 6310f (1952)]; R. Muir, G. Hansch, *Plant Physiol.*, 28, 218 (1953) [C. A., 47, 9435f (1953)]; T. Steenson, N. Walker, *J. Gen. Microbiol.*, 16, 146 (1957) [C. A., 51, 11467a (1957)].
3. R. Rembiesa, *Dissertations Pharm.*, 14, 271 (1962) [C. A., 59, 9859b (1963)].
4. G. Fritzsche, *J. Pr.*, (2) 20, 295 (1879), [Bellst. 6, 201].
5. L. Haskelberg, *J. Org. Chem.*, 12, 428 (1947).
6. J. Von, C. 1898 1, 988 [Bellst., 6, 201].